

話 題

急性膵炎の発症機序とフリーラジカル

京都大学医学部第1外科 真 辺 忠 夫

急性膵炎は良性疾患のなかにあつて、一旦重症化すると、死亡率の高い難治性疾患である。

この急性膵炎の本態は膵腺房細胞における膵酵素の活性化、活性化された酵素の腺房細胞外への逸脱であるが、膵酵素の活性化の機序、腺房細胞膜の破壊の機序についてはいまだに明らかにされていない。そのために今日なお急性膵炎の重症化に対する予防、および治療法は暗中模索の状態であり、多くの場合いったん進行性の経過を辿ると、多臓器障害から死に至る。

膵炎の発症の原因としては胆石、アルコールを始め、種々の因子があげられ、それぞれに、その機序が説明されており、たとえば胆石による膵炎では、Opieの説にみられるように胆石が十二指腸乳頭部付近に嵌頓し、胆汁が膵管内に逆流し、膵管内圧が上昇するとともに膵酵素が活性化され、膵腺房細胞膜が破れ膵炎に発展するとされている。

事実、イヌや家兎を用いてこのようなモデルを作製してみると、確かに膵炎は起こる。しかしながら、なぜ膵管内圧が上昇し、膵酵素が胆汁により活性化（これにもいろいろな問題が含まれているのだが）を受けると、膵腺房細胞膜が破壊されるのかについてはいまだ明らかではない。通常、腺房細胞膜は免疫学的に、あるいは種々の活性化物質インヒビターにより、かなり、しっかりと防御されている。おそらく防御と攻撃のバランスが崩れれば膜の破壊が起こるのであろう。しかれば、何がこのバランスを崩し、どのような機序で膜の破壊が起こるのか。急性膵炎においてはこの点が解明されない限り、予防、効果的な治療は難しい。

現在用いられているトリプシンインヒビターは、血中に逸脱したプロテアーゼに対しては効果が認められる。しかし大量に血中に逸脱するものをことごとく不活性化するには、考えられないほどの大量のプロテアーゼインヒビターを、膵が荒廃し酵素が出なくなるまで、持続的に用いなければならない。なぜなら、膵における酵素の活性化（とくにトリプシン）はいったん起こると進行性であり、他の種々の酵素の活性化をつぎからつぎへと惹起し、血中に放出し続けるのである。

ヒトにおいては大量のトリプシンインヒビターを用いる場合は副作用の問題もあつて、現実にはこのような治療は不可能である。理想的には急性膵炎に対して腺房細胞レベルの段階で、何か手を打てないかということである。

フリーラジカルは、生体においては好中球の貪食、殺菌作用で代表されるように、生体防御に重要な鍵を握っているととともに炎症、あるいは虚血性病変の発症、進展に関与し、さらには放射線、

TADAO MANABE: Mechanism of the Development of Acute Pancreatitis and Free Radicals

Assistant Professor, First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, 54 Shogoin-Kawaracho, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan

Key words: Acute pancreatitis, Free radical

索引語: 急性膵炎, フリーラジカル

化学物質、薬剤による細胞毒性としての作用を有する物質として重要な役割を演じている。

膵炎におけるフリーラジカルの関与については、1984年に Sanfey¹⁾ が初めてフリーラジカルスカベンジャーを用いて治療効果を観察し、膵炎の発症にフリーラジカルが関わっていることを指摘している。

しかしながら、これは間接的な証明であり、しかもスカベンジャー自体の分子量が大きく(数万以上)細胞移行性が悪いことを考えると、トリプシンインヒビターと同様、とても膵腺房細胞レベルで働くとは考えられないなど、問題点も多い、さらには1987年 Steer らのグループ²⁾ が同様の実験を行い、否定的な結論を出すなどで、その後の新しい展開がみられていない。この理由の一つには、フリーラジカルの寿命がきわめて短く、かつ不安定であるために、これを直接とらえて、その存在を証明することができないことである。

一方、われわれは、生体内ではフリーラジカルとともに、その消去系が備わっているのであるから、その消去系の酵素や、またフリーラジカルの一つである O_2^- を産生にかかわるキサンチン酸化酵素のような産生系酵素など、比較的安定なものを測定すれば、もう少し明確により直接的にフリーラジカルの動態を浮き彫りにできるのではないだろうか、という発想のもとに種々の実験を重ねてきた。

その結果、非常に興味のあることに、エチオニン膵炎モデルでは膵炎の進展にしたがい、フリーラジカル消去系(スーパーオキシドデイズムターゼ、カタラーゼなど)はいずれも有意に低下し、これとは対称的に、キサンチンオキシダーゼなど、フリーラジカル産生系酵素は上昇することが明瞭にとらえられ、膵炎の発症進展機序にフリーラジカルが明らかに関与することが示唆されるような結果が得られた³⁾。

さらに、このようなフリーラジカル種の動きは、やはり膜の破壊に深く関与するラインゾーム酵素とも密接に関与していることも明らかになりつつある⁴⁾。

現在は、われわれは細胞内に十分取り込まれるような、分子量の小さいスカベンジャーを用いての膵炎の治療法について検討している⁵⁾。

将来的にはこのような薬剤を用いて、急性膵炎を完治できないまでも、重症化を防ぎ得ることができるとは期待をもっている。

文 献

- 1) Sanfey H, Bulkley GB, Cameron JL: The pathogenesis of acute pancreatitis. The source and role of oxygen-derived free radicals in three different experimental models. *Ann Surg* 201: 633-639, 1985.
- 2) Rutledge PL, Saluja AK, Powers RE, et al: Role of oxygen-derived free radicals in diet-induced hemorrhagic pancreatitis in mice. *Gastroenterology* 93: 41-47, 1987.
- 3) Nonaka A, Manabe T, Tamura K, et al: Changes of xanthine oxidase, lipid peroxidase and superoxide dismutase in mouse acute pancreatitis. *Digestion* 43: 41-46, 1989.
- 4) Manabe T, Nonaka A, Tamura K, et al: Role of lysosomal enzymes and free radicals in the development of acute pancreatitis in mice. *Surg Res Comm* 7: 101-105, 1990.
- 5) 真辺忠夫, 野中 敦, 田村耕一郎, 他: 活性酸素消去剤による急性膵炎治療. 胆と膵 12:251-254, 1991.